

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-206709

(43) 公開日 平成7年(1995)8月8日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 39/395	Y			
47/26	J			
47/36	Z			

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平6-325623	(71) 出願人	595000922 イミュノ・アクティエンゲゼルシャフト オーストリア国、アー-1221・ウィーン、 インダストリーズシュトラッセ・67
(22) 出願日	平成6年(1994)12月27日	(72) 発明者	ヨハン・エイブル オーストリア国、アー-1180・ウィーン、 グスタブ・チエルマツク・ガツセ・2
(31) 優先権主張番号	P 4 3 4 4 8 2 4 . 0	(72) 発明者	イエンドラ・リノー オーストリア国、アー-1224・ウィーン、 ラーベンデルウエヒ・24
(32) 優先日	1993年12月28日	(72) 発明者	ウオルフガング・テシユナー オーストリア国、アー-1030・ウィーン、 グステツテンガツセ・19/1/14
(33) 優先権主張国	ドイツ (D E)	(74) 代理人	弁理士 川口 義雄 (外2名)

(54) 【発明の名称】 高濃度免疫グロブリン製剤及びその製造方法

(57) 【要約】

【構成】 免疫グロブリン含有量13.5～17.5%
(w/v)、モル浸透圧濃度250～600mO s /
l、及び粘度9 c P以下を有する、静脈が許容し得る安
定高濃度免疫グロブリン製剤を開示する。

【効果】 免疫グロブリン製剤は異例の保存性を有し、
更に低粘度の故に問題なく高濃度製剤として使用され
る。

15

【特許請求の範囲】

【請求項1】 静脈が許容し得る安定高濃度免疫グロブリン製剤であつて、免疫グロブリン含有量13.5～17.5% (w/v)、モル浸透圧濃度250～600mO s/l、及び粘度9 cP以下を有することを特徴とする製剤。

【請求項2】 免疫グロブリン含有量が14～16% (w/v)であることを特徴とする請求項1に記載の製剤。

【請求項3】 粘度が3～8 cPであることを特徴とする請求項1または2に記載の製剤。

【請求項4】 4～8の範囲のpH値を有することを特徴とする請求項1から3のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項5】 安定化及び/または物理的パラメーター調整のために炭水化物、好ましくは糖類を含むことを特徴とする請求項1から4のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項6】 前記糖類としてグルコースまたはスクロースを含むことを特徴とする請求項5に記載の製剤。

【請求項7】 天然形態の免疫グロブリンを含むことを特徴とする請求項1から6のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項8】 更に安定化するために凍結乾燥形態で存在することを特徴とする請求項1から7のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項9】 液体製剤としてまたは冷凍形態で存在することを特徴とする請求項1から7のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項10】 ウイルス不活化処理によって入手可能な血液を介して伝染し得る感染性物質に関して安全保護形態で存在することを特徴とする請求項1から9のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項11】 請求項1から9のいずれか一項に記載の静脈が許容し得る安定高濃度免疫グロブリン製剤の製造方法であつて、免疫グロブリン含有量13.5～17.5% (w/v) 有する免疫グロブリン溶液を生成し、炭水化物含有量並びにモル浸透圧濃度250～600mO s/l及び粘度9 cP以下に調整し、場合によっては得られた調製物を凍結乾燥または深冷凍結形態に変換することを特徴とする方法。

【請求項12】 免疫グロブリン製剤の前記調整の前または後に、IgG凝集体を除去することを特徴とする請求項11に記載の方法。

【請求項13】 ウイルス不活化処理を更に実施することを特徴とする、請求項10に記載の製剤を製造するための請求項11または12に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、静脈が許容し得る (intravenously tolerable) 安定高濃度の免疫グロブリン製剤に係わる。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 免疫グロブリンは多くの感染症及び免疫調節疾患状態の治療のために患者に投与される。患者の治療は、十分量の免疫グロブリンを静脈投与することにより可能である。そのためには最高濃度5%または6%の製剤の使用が一般的である。しかしながら、注入の高い信頼性の点で、高濃度化された製剤が望ましい。より少ない量を使用することで注入時間は実質的に短縮され得る。

【0003】 R. I. Schiffra, J. Allergy Clin. Immunol., 88, 1991, 61-67は、3、6、9及び12%溶液に再構成された凍結乾燥製剤を記載している。該溶液のモル浸透圧濃度はかなり高いことが判った。例えば12%溶液はモル浸透圧濃度1074mO s/lを有する。同時に該製剤は粘度もかなり高いことが判っている。12%溶液は、ほどほどな時間で問題なく小児に投与することはほとんどできない。12%以上の濃度は常用には粘性が高すぎると述べられている。

【0004】 等張溶液、即ちヒト血液と同じ浸透圧を有する溶液のモル浸透圧濃度は約300mO s/lである。静脈投与製剤の優れた許容性を保証するためには、1000mO s/l未満のモル浸透圧濃度を有することが望ましく、等張性に対応する値を有すれば理想的である。

【0005】 更に、静脈が許容し得る免疫グロブリン製剤においてはIgG凝集体の発生を防止する必要がある。かかる凝集体は不本意な抗補体活性をもたらし、それに伴って多数の副作用が発現する。従って、製剤調製において、製剤がこの種の凝集体の除去及び/または凝集体形成の防止を含む方法によって製造されることが注目されている。製剤は、調製後は凍結乾燥によって保存されるのが好ましい。しかしながら、A. M. Herrera, J. Allergy Clin. Immunol., 84, 1989, 556-561は、免疫グロブリン製剤を凍結乾燥するとここでも凝集体が形成される結果となると懷疑している。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明の目的は、上記欠点を大幅に解消し、高濃度形態で投与し得る安定な免疫グロブリン製剤を提供することである。

【0007】 上記目的は、本発明の主題によって達成される。

【0008】 本発明は、請求項1に記載の静脈が許容し得る安定高濃度免疫グロブリン製剤を提供する。

【0009】 本発明製剤の適当な実施態様は請求項2から10に記載の製剤である。

【0010】 更に本発明は、請求項11に記載の、静脈が許容し得る安定高濃度免疫グロブリン製剤の製造方法を提供する。

【0011】本発明方法の適当な実施態様は請求項12及び13に記載の方法である。

【0012】本発明の免疫グロブリン製剤は、13.5～17.5% (w/v)、好ましくは14～16% (w/v) の免疫グロブリン含有量を有すると共に、250～600mO s/l のモル浸透圧濃度、及び9cP以下、好ましくは3～8cPの粘度を有する。

【0013】驚くべきことに、モル浸透圧濃度を低下させたにも拘わらず、高粘度であるという欠点もなしに、安定高濃度免疫グロブリン製剤が可能であることが判明した。本発明の製剤は低粘度であることから患者に迅速に投与することができ、このことは何よりも、血管の細い小児において極めて重要である。

【0014】免疫グロブリン製剤は4～8のpH値を有するのが好ましい。pH値調整には、本発明の製剤の調製に中性または弱酸性のpH値を有する緩衝液を使用することが適当である。

【0015】免疫グロブリンは本発明製剤中に天然形態、即ち断片化も化学的修飾もされていない免疫グロブリンの形態で含まれるのが有利である。実質的にIgGからなるかまたはIgGを高含有量で含む免疫グロブリンを使用するのが好ましい。

【0016】製剤のモル浸透圧濃度は、なかでも炭水化物、特に例えばグルコース及びスクロースのごとき糖類、グリシン及び/または塩化ナトリウムの含有量によって影響、即ち調整され得る。更に、炭水化物は安定化機能をも有する。

【0017】従って本発明の免疫グロブリン製剤は、安定化及び/または物理的パラメーター、特に製剤のモル浸透圧濃度の調整のために一定量の糖類を含むのが適当である。更に言えば糖類の含有量は、モル浸透圧濃度が250～600mO s/lの本発明の範囲内で出来る限り低く維持されるよう選択するのが好ましく、等張溶液のモル浸透圧濃度即ち約300mO s/lを有するならば理想的である。更に糖類の含有量は、グルコースまたはスクロースを例にすると30～50g/lの範囲であるのが好ましい。免疫グロブリン含有量が13.5～17.5% (w/v) の高濃度免疫グロブリン製剤においては、一定量の天然免疫グロブリンを含む液体状態の免疫グロブリン製剤を十分に安定化するには、例えば糖類のごとき上記種類の安定化剤は低含有量で十分であり、それは低モル浸透圧濃度に相応する。この安定剤含有量の低さから、所望の低粘度の免疫グロブリン製剤が提供され得る。

【0018】安定剤、特に糖類を好ましい含有量に調整するには、相応量のかかる物質を免疫グロブリン製剤に添加するか、または出発材料として使用した製剤が既に高濃度の安定剤、例えば糖類を含むならばそれから除去するかのいずれかである。

【0019】本発明の免疫グロブリン製剤は液体製剤、

冷凍形態または凍結乾燥形態で存在し得る。出発材料として1gG凝集体を含まない免疫グロブリン含有フラクションから加工する場合、製剤中の抗補体活性を実質的に増大することなく更に保存するために、製剤を凍結乾燥するのが適当である。

【0020】好ましい実施態様においては、本発明の免疫グロブリン製剤は、ウイルス不活化処理によって、入手した血液を介して伝染し得る感染性物質に関して安全保護形態で存在する。

【0021】ウイルス不活化処理は、出発材料として使用する免疫グロブリン製剤の免疫グロブリン含有量及び糖類含有量を本発明に従って調整する前に実施するのが適当である。

【0022】ウイルス不活化には、例えば酸性環境において0℃以下の温度でエタノールを用いるなど、化学的処理を実施することが好ましい。更に化学的処理は、例えばポリエチレングリコールのごとき安定剤の存在下に実施する。

【0023】本発明の免疫グロブリン製剤を製造する方法は、相応免疫グロブリン含有量に調整するために、好ましくは凍結乾燥形態で存在する免疫グロブリン含有出発材料を水に溶解し、安定剤、例えばグリシン及び/または塩化ナトリウム、特に糖類の含有量を、例えば透析濾過または透析によって加減することにより、所望の本発明のモル浸透圧濃度及び粘度が得られる値に相当する量に調整するなど、公知の方法で実施し得る。場合によっては、この調整の前または後に既存の1gG凝集体を公知の方法で除去するのが適当である。得られた最終製剤に最後に殺菌濾過を実施する。

【0024】本発明の免疫グロブリン製剤によると、少なくとも2年、好ましくは少なくとも4年の異例の安定性を有する製剤が入手可能となる。

【0025】その上、液体製剤形態で存在する本発明製剤は、使用前に再構成する必要がないので使用者にとって極めて都合がよい。

【0026】

【実施例】以下、非限定的な実施例によって本発明を詳細に説明する。

【0027】特に記載のない限り、パーセントは重量/容積 (w/v) 基準である。

【0028】実施例1

免疫グロブリン含有凍結乾燥製剤 (Endobulin (登録商標), IMMUNO AG) を推奨量の3分の1の量の蒸留水中に溶解した。グルコース及び塩化ナトリウムの含有量を透析濾過によって調整し、溶液を殺菌濾過した。注入の準備が整った溶液の組成は、150g/l免疫グロブリン、40g/lグルコース、3g/l塩化ナトリウムであった。溶液の粘度をブルックフィールド粘度計で測定し、モル浸透圧濃度をKNAUER浸透圧計で測定した。製剤は下記の特性を有した。

5

【0029】pH値：7.0

粘度：7.6cP

モル浸透圧濃度：365mO_s/l抗補体活性：調製直後：19.6CH₅。(欧州薬局方に従って判定)，4℃で30カ月保管後：20.5CH₅。モノマー及びダイマー：調製直後：96%以上(HPLCによって測定)，4℃で30カ月保管後：95%以上
純粋γグロブリン：97% (電気泳動で判定)。【0030】実施例2

6×1000mgのSandoglobulin (登録 10

6

商標) (Sandoz) を40mlの蒸留水に溶解し、それぞれ4lの0.3%NaCl溶液に対して透析した。透析物に40mg/mlのスクロースを添加し、次いで殺菌濾過を実施した。該溶液は静脈使用に適しており、下記の特性を有した。

【0031】pH値：6.9

粘度：7.5cP

モル浸透圧濃度：388mO_s/l抗補体活性：23.1CH₅。



Ottawa Hull K1A 0C9

(21)	(A1)	2,138,853
(22)		1994/12/22
(43)		1995/06/29

(51) Int.Cl. ⁵ A61K 39/395; A61K 47/26; C12N 7/04

(19) (CA) **APPLICATION FOR CANADIAN PATENT** (12)

(54) **Highly Concentrated Immunoglobulin Preparation and Method for Its Production**

(72) Eibl, Johann - Austria ;
Linnau, Yendra - Austria ;
Teschner, Wolfgang - Austria ;

(71) Immuno Aktiengesellschaft - Austria ;

(30) (DE) P 43 44 824.0 1993/12/28

(57) 13 Claims

Notice: This application is as filed and may therefore contain an incomplete specification.



Abstract

A stable, highly concentrated, intravenously tolerable immunoglobulin preparation is described having an immunoglobulin content from 13.5 to 17.5% (w/v), an osmolarity from 250 to 600 mOs/l and a viscosity of no more than 9 cP.

The immunoglobulin preparation possesses an exceptional imperishability and also is used as a highly concentrated preparation without problems due to its low viscosity.

Highly Concentrated Immunoglobulin Preparation and Method for Its Production

The invention relates to a stable, highly concentrated, intravenously tolerable immunoglobulin preparation.

Immunoglobulins are administered to patients for the treatment of a number of infectious and immuno-regulatory disease states. The care of the patient is possible through intravenous administration with a sufficient amount of immunoglobulin. Thereby, the use of preparations with a maximal concentration of 5% or 6% is common. However, with respect to the high reliability of the infusion, highly concentrated preparations are desirable. The infusion time could be substantially shortened by the use of smaller volumes.

R.I. Schiff et al., J. Allergy Clin. Immunol., 88, 1991, 61-67, describes a lyophilised preparation which was reconstituted to a 3, 6, 9 and 12% solution. It was found that the osmolarity of the solution was very high. For example, a 12% solution had an osmolarity of 1074 mOs/l. Simultaneously, it was observed that the viscosity of the preparation was also very high. A 12% solution could hardly be administered to children in a reasonable time without difficulties. It was stated that concentrations of more than 12% are too viscous for routine use.

The osmolarity of an isotonic solution, i.e. a solution possessing the same osmotic pressure as human blood, amounts to about 300 mOs/l. In order to guarantee a good tolerance of an intravenously administrable preparation, it is desirable therefore that this has an osmolarity of less than 1000 mOs/l, and, ideally, an value corresponding to isotonicity.

Furthermore, the occurrence of IgG aggregates must be prevented in the intravenously tolerable immunoglobulin preparations. These aggregates lead namely to an undesirable anti-complimentary activity and therewith are associated with a number of side effects. Therefore, attention is paid in the

formulation of a preparation that it is produced by a process which includes the removal of aggregates of this type and/or the prevention of aggregate formation. After formulation of the preparation, it is preserved preferentially through lyophilisation. However, A.M. Herrera et al., J. Allergy Clin. Immunol., 84, 1989, 556-561, suspected that aggregate formation results again through the lyophilisation of the immunoglobulin preparations.

The object of the present invention is to provide a stable immunoglobulin preparation with which the above mentioned disadvantages can be considerably overcome, and that can be administered in a highly concentrated form.

This task is solved with the subject matter of the present invention.

The subject matter of the invention is a stable, highly concentrated, intravenously tolerable immunoglobulin preparation according to claim 1.

Suitable embodiments thereof are the subject matter of the claims 2 to 10.

Further subject matter of the invention is a method according to claim 11 for the production of a stable, highly concentrated, intravenously tolerable immunoglobulin preparation.

Suitable embodiments of this method are the subject matter of the claims 12 and 13.

The immunoglobulin preparation according to the invention has an immunoglobulin content from 13.5 to 17.5% (weight/ volume), and preferably from 14 to 16% (weight/ volume), and possesses an osmolarity in the range from 250 to 600 mOsm/l and a viscosity of not more than 9 cP, preferably from 3-8 cP.

Surprisingly, it has turned out that, despite reduction of the osmolarity, the production of a stable, highly concentrated immunoglobulin preparation is possible without having to accept the disadvantage of high viscosity. The preparation according to the invention can be quickly administered to patients due to its low viscosity, which above all is of great importance in children with narrow veins.

Preferably, the immunoglobulin preparation possesses a pH value in the range of 4 to 8. For the adjustment of the pH value, it is suitable that the formulation of the preparation according to the invention contains a buffer with a pH value in the neutral range or also in the weakly acidic range.

The immunoglobulins are advantageously contained in the preparation according to the invention in the native form, i.e. in the form of immunoglobulins which are neither fragmented nor chemically modified. Preferably, immunoglobulins are employed which essentially consist of IgG or which have a high content of IgG.

The osmolarity of the preparation can be influenced or adjusted above all through a content of carbohydrates, especially saccharides such as glucose and sucrose, of glycine and/or sodium chloride. In addition, the carbohydrates also possess a stabiliser function.

Therefore, the immunoglobulin preparation according to the invention suitably contains a content of saccharides for the stabilisation and/or adjustment of its physical parameters, particularly such as the osmolarity of the preparation formulation. In addition, the content of saccharides is preferably selected such that the osmolarity is held as low as possible in the range according to the invention of 250 to 600 mOs/l, and ideally, has the osmolarity of an isotonic solution, hence about 300 mOs/l. Moreover, the content of saccharides, as for example of glucose or sucrose, preferably lies in the range from 30 to 50 g/l. It was not to be expected that, in a highly concentrated immunoglobulin preparation with an

immunoglobulin content from 13.5 to 17.5% (weight/ volume), a low content of stabilisers of this type, such as for example of saccharides, corresponding to the low osmolarity suffices in order to sufficiently stabilise the immunoglobulin preparation with a content of native immunoglobulin and in a liquid state. However, through this low content of stabilisers it is possible to provide immunoglobulin preparations with the desired low viscosity.

For the adjustment of the preferred content of stabilisers, especially of saccharides, either the corresponding amount of these substances are added to the immunoglobulin preparation or are removed from the preparation employed as a starting material if this already contains a higher content of stabilisers such as for example saccharides.

The immunoglobulin preparation according to the invention can be present as a liquid preparation, in a deep-frozen form, or in lyophilised form. If proceeding from an immunoglobulin-containing fraction as a starting material which is free from IgG aggregates, the preparation can suitably be subjected to a lyophilisation for the further preservation without substantially increasing the anti-complementary activity in the preparation.

In a preferred embodiment, the immunoglobulin preparation according to the invention is present in a safeguarded form with respect to infectious agents transmittable through blood obtainable through a treatment for virus inactivation.

In addition, the treatment for virus inactivation is suitably carried out before the immunoglobulin preparation used as a starting material is adjusted to the immunoglobulin content and saccharide content according to the invention.

Preferably, a chemical treatment is carried out for virus inactivation, for example with ethanol at temperatures of less than 0°C in an acid milieu. Moreover, the chemical treatment

is carried out in the presence of stabilisers such as for example polyethylene glycol.

The method for the production of the immunoglobulin preparation according to the invention can be carried out in a known manner, for example by dissolving the immunoglobulin-containing starting material preferably present in lyophilised form in water for the adjustment of the corresponding immunoglobulin content, and adjusting the content of stabilisers, such as for example glycine and/or sodium chloride and especially of saccharides, through addition or through reduction, such as for example through diafiltration or dialysis, of the corresponding amounts to the values to obtain the desired osmolarity and viscosity according to the invention. Optionally, existing IgG aggregates are suitably removed in a known manner before or after this adjustment. The obtained end formulation is finally subjected to sterile filtration.

With the immunoglobulin preparations according to the invention, preparations are made available which have an exceptional stability of at least 2 years, favourably of at least 4 years.

Additionally, the preparations present in the form of liquid preparations according to the invention are extremely user friendly because they need not be reconstituted before their use.

The invention will now be explained in detail by the examples without limiting it to them.

The percentage data relates to the relationship weight/ volume (w/v) when nothing else is stated.

Examples

Example 1

An immunoglobulin-containing lyophilised preparation (Endobulin®, IMMUNO AG) was dissolved in distilled water in a third of the recommended volume. The content of glucose and sodium chloride was adjusted accordingly by diafiltration and the solution was sterile filtered. The solution ready for infusion was of the following composition: 150 g/l immunoglobulin, 40 g/l glucose, 3 g/l sodium chloride. The viscosity of the solution was measured on a BROOKFIELD viscosimeter and the osmolarity on a KNAUER osmometer. The preparation possessed the following characteristics:

pH value:	7.0
viscosity:	7.6 cP
osmolarity:	365 mOs/l

Anti-complimentary activity:	Immediate value: 19.6 CH ₅₀ (determined according to the European Pharmacopoeia)
------------------------------	--

After 30 months storage at 4°C: 20.5 CH₅₀

Monomers and dimers:	Immediate value: over 96% (measured by means of HPLC)
----------------------	--

After 30 months storage at 4°C: over 95%

pure gammaglobulin: 97% (electrophoretically determined)

Example 2

6 x 1000 mg Sandoglobulin® (Sandoz) were dissolved in 40 ml of distilled water and dialysed against 4 l of a 0.3% NaCl solution each. To the dialysate, 40 mg/ml of sucrose were added. Subsequently, it was subjected to sterile filtration. The solution is suitable for i.v. use; it possesses the following characteristics:

pH value:	6.9
viscosity:	7.5 cP
osmolarity:	388 mOs/l
Anti-complimentary	
activity:	23.1 CH ₅₀

Claims:

1. Stable, highly concentrated, intravenously tolerable immunoglobulin preparation, characterised in that the preparation has an immunoglobulin content from 13.5 to 17.5% (w/v), an osmolarity from 250 to 600 mOs/l and a viscosity of no more than 9 cP.
2. Preparation according to claim 1, characterised in that the immunoglobulin content amounts to 14 to 16% (w/v).
3. Preparation according to claim 1 or 2, characterised in that the viscosity amounts to 3 to 8 cP.
4. Preparation according to any one of claims 1 to 3, characterised in that it has a pH value in the range from 4 to 8.
5. Preparation according to one or more of claims 1 to 4, characterised in that the preparation comprises carbohydrate, preferably saccharides, for the stabilisation and/or adjustment of its physical parameters.
6. Preparation according to claim 5, characterised in that the preparation comprises glucose or sucrose as the saccharides.
7. Preparation according to one or more of claims 1 to 6, characterised in that it comprises immunoglobulins in native form.
8. Preparation according to one or more of claims 1 to 7, characterised in that it is present in lyophilised form for further stability.
9. Preparation according to one or more of claims 1 to 7, characterised in that it is present as a liquid preparation or in a deep-frozen form.

10. Preparation according to one or more of claims 1 to 9, characterised in that it is present in a safeguarded form with respect to infectious agents transmittable through blood obtainable through a treatment for virus inactivation.
11. Method for the production of a stable, highly concentrated, intravenously tolerable immunoglobulin preparation according to one or more of claims 1 to 9, characterised in that a immunoglobulin solution is produced with an immunoglobulin content from 13.5 to 17.5% (w/v), a carbohydrate content as well as an osmolarity from 250 to 600 mOs/l and a viscosity of no more than 9 cP is adjusted, and optionally, the obtained formulation is subsequently transformed into a lyophilised or deep-frozen form.
12. Method according to claim 11, characterised in that IgG aggregates are removed before or after the adjustment of the immunoglobulin preparation.
13. Method according to claim 11 or 12 for the production of a preparation according to claim 10, characterised in that a treatment for virus inactivation is additionally performed.